

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ [С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ВОСПАЛЕНИЯ]

¹А.В. Ковалёва, ¹Е.В. Ковалёв, ¹И.М. Арестова, ²Ю.В. Занько, ¹Н.И. Киселева

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²СООО «Центр семейного здоровья «БИНА»

EVALUATION OF A HIGH-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH GENITAL INFLAMMATORY PATHOLOGY [C-REACTIVE PROTEIN IN PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF INFLAMMATION]

¹A.V. Kovaleva, ¹E.V. Kovalev, ¹I.M. Arestova, ¹N.I. Kiseleva, ²Y.V. Zanko

¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

²LLC "Center of family health "BINA"

Реферат

Целью настоящего исследования явилось установление повышения концентрации вЧ-СРБ в сыворотке крови беременных с воспалительными процессами половых путей, и вызванными микроорганизмами, способными образовывать биопленки. Были трехкратно обследованы 55 пациенток в сроке гестации 18-20 недель, 28-32 недели, 37-38 недель. Определено, что у пациенток с воспалительными процессами нижних половых путей на протяжении всей беременности отмечается статистически значимое повышение содержания вЧ-СРБ в сыворотке венозной крови по сравнению с беременными с нормальным микробиомом влагалища, что может явиться маркером неблагоприятных перинатальных исходов и использоваться как подкрепляющий критерий при выявлении воспалительной патологии, обусловленной микроорганизмами, способными к биопленкообразованию.

Ключевые слова: беременность, биопленки, воспаление, половые пути.

Abstract

The aim of this study was to establish an increase in the concentration of serum hs-CRP of pregnant women with inflammatory processes of the genital tract and caused by microorganisms that capable of biofilm formation. Fifty-five patients were examined three times at the gestational age of 18-20 weeks, 28-32 weeks, 37-38 weeks. It was determined that the pregnancy with inflammatory processes of the lower genital tract throughout pregnancy was strongly associated with statistically significant increase of serum hs-CRP compared with pregnant women with normocenosis of the vagina, which can be a marker of adverse perinatal outcomes and can be used as a supporting criterion in identifying inflammatory pathology caused by microorganisms that are capable of biofilm formation.

Key words: pregnancy, biofilms, inflammation, genital tract.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Беременность представляет собой сложный адаптационный процесс, направленный на рост и развитие плода [1]. Считается, что для поддержания гомеостаза требуется наличие так называемого «низкоступенчатого воспаления» (low-grade inflammation) [2]. Такое воспаление абсолютно физиологично и не оказывает отрицательного воздействия на организм матери или плода. Однако, ряд патологических процессов сопровождается повышением уровня воспалительных цитокинов и/или других биомаркеров [3, 4]. Одним из удобных и недорогих индикаторов протекания патологического воспалительного процесса в организме

является высокочувствительный С-реактивный белок (вЧ-СРБ) [5]. Определение концентрации вЧ-СРБ позволяет определить наличие воспаления внеприменительно к локализации и количественно измерить его интенсивность [6].

Воспалительные процессы нижних отделов половых путей не только снижают качество жизни беременных, но и являются фактором риска возникновения осложнений гестации и перинатального периода [7, 8]. Нередко микрофлора, вызывающая воспаление слизистой шейки матки, влагалища обладает способностью образовывать своеобразные ассоциаты-биопленки, затрудняющие лечение и обуславливающие высокую частоту рецидивов [9].

В настоящее время данная проблема имеет ограниченное освещение в доступной литературе, имеющиеся публикации немногочисленны и противоречивы [10, 11]. Между тем, определение концентрации вч-СРБ наряду с выявлением таких микроорганизмов в очаге воспаления может оказаться полезным с целью применения дифференцированного подхода к терапии данной группы беременных.

МЕТОДЫ

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке венозной крови проводили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа (производство ЗАО «Вектор БЕСТ», Новосибирск, Российская Федерация). Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica for Windows 10.0 («StatSoft Inc.», Талса, США, лицензия УО «ВГМУ» sta999k347156-w). При сравнении данных между двумя зависимыми выборками использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. При всех видах статистического анализа различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациенток с генитальной воспалительной патологией и развития осложнений гестации, характерных для 2 и 3 триместров, были трехкратно обследованы 55 беременных в сроках 18-20, 28-32 и 36-37 недель. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия генитальной воспалительной патологии в течение беременности. В основную группу была включена 31 беременная, у которой во время беременности на основании клинико-лабораторного исследования диагностированы воспалительные процессы половых путей, в контрольную группу - 24 практически здоровые беременные.

Обследованные беременные статистически значимо не различались по возрасту. Так, в основной группе средний возраст пациенток составил $29,4 \pm 5,5$ лет, в контрольной – $29,5 \pm 5,1$ лет ($p > 0,05$).

В основной группе отмечалось 10 первобеременных (32,3%) и 13 первородящих (41,9%) пациенток, в кон-

трольной группе 8 (33,3%) и 10 (41,7%) женщин соответственно ($p = 0,933$ и $p = 0,985$ соответственно).

Данные о репродуктивном анамнезе обследованных пациентов представлены в **таблице 1**.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что предыдущие беременности оказались неразвивающимися в сроке до 12 недель у 1 (4,8%) пациентки основной группы и 4 (25%) пациенток группы контроля ($p = 0,086$), медицинские аборт по желанию женщины имели место в 5 (23,8%) и 3 (18,8%) случаях ($p = 0,705$), а самопроизвольные выкидыши - в 2 (9,52%) и 1 (6,25%) случаях соответственно ($p = 0,712$). В основной группе у 1 (6,3%) пациента в анамнезе отмечалась внематочная беременность, также у 1 (6,3%) - постнатальная смерть новорожденного. У 13 (61,9%) женщин основной группы и 6 (37,5%) пациентов группы контроля в анамнезе отмечались срочные роды ($p = 0,191$). Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты исследуемых групп в отношении акушерского анамнеза статистически значимо не различались.

Также анализу был подвергнут гинекологический анамнез пациентов основной и контрольной групп, полученные данные представлены в **таблице 2**.

При анализе полученных данных выявлено, что только у 5 женщин (16,1% случаев) основной группы отмечался вульвовагинит неспецифической этиологии. В контрольной группе данная нозология отсутствовала ($p = 0,040$). По частоте встречаемости другой гинекологической патологии в группах статистически значимой разницы выявлено не было. Так, доброкачественные новообразования яичников отмечались у 1 (3,2% случаев) и 3 (12,5% случаев) женщин основной и контрольной групп соответственно ($p = 0,190$); секс-трансмиссивные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сифилис, гонорея и трихомониаз) – у 1 женщины (3,2% случаев) и 3 (12,5%) пациенток соответственно ($p = 0,190$); хронический эндометрит - у 1 женщины (3,2%) основной и 1 беременной (4,2%) контрольной группы ($p = 0,854$). Эктопия шейки матки и эктропион отмечались в анамнезе 9 (29%) беременных основной группы и 7 (29,2%) пациентов контрольной группы ($p = 0,992$). Также обращает на себя внимание статистически значимо более высокая частота встречаемости рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля – у 21 беременной (67,7% случаев) и 2 женщин (8,3% случаев) соответственно. Данный факт подчеркивает зна-

Таблица 1. Исходы предыдущих беременностей у обследованных беременных

Исход беременности	Основная группа (n=31)		Контрольная группа (n=24)		p
	абс.	%	абс.	%	
Неразвивающаяся беременность	1	4,76	4	25,0	0,086
Внематочная беременность	0	0	1	6,3	0,252
Самопроизвольный выкидыш	2	9,5	1	6,3	0,712
Прерывание беременности по желанию	5	23,8	3	18,8	0,705
Срочные роды	13	61,9	6	37,5	0,191
Постнатальная смерть новорожденного	0	0	1	6,3	0,252

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентами контрольной группы.

Таблица 2. Особенности гинекологического анамнеза пациентов исследуемых групп

Патология	Основная группа (n=31)		Контрольная группа (n=24)		p
	абс	%	абс	%	
Секс-трансмиссивные инфекции	1	3,2	3	12,5	0,190
Вульвовагинит неспецифической этиологии	5	16,1	0	0	0,040
Доброкачественные новообразования яичников	1	3,2	3	12,5	0,190
Хронический эндометрит	1	3,2	1	4,2	0,854
Эрозия и эктропион шейки матки	9	29,0	7	29,2	0,992
Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз	21	67,7	2	8,3	0,004

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентами контрольной группы.

чимости данной патологии для определения тактики лечения пациентов с воспалительными заболеваниями половых путей.

Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в структуре соматической патологии у женщин рас-

на зуд и жжение во влагалище, неприятный запах выделений из влагалища. При осмотре в зеркалах у 30 (96,8% случаев) пациентов были выявлены гиперемия и отечность стенок влагалища.

У 24 (77,4% случаев) женщин основной группы методом ПЦР проводилось обследование на секс-трансмиссивные инфекции. Специфические возбудители цервицита и вульвовагинита выявлены не были.

Таблица 3. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у пациентов исследуемых групп

Патология	Основная группа (n=31)		Контрольная группа (n=24)		p
	абс	%	абс	%	
Заболевания сердца и сосудов	21	48,4	15	62,5	0,686
Заболевания органов дыхательной системы	1	3,2	3	12,5	0,190
Заболевания органов пищеварительной системы	6	19,4	4	16,7	0,798
Заболевания органов мочевыделительной системы	4	12,9	1	4,2	0,264
Заболевания органов зрения	6	19,4	7	29,2	0,396
Заболевания щитовидной железы	3	9,7	6	25,0	0,128
Отсутствие экстрагенитальных заболеваний	5	16,1	3	12,5	0,705

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентами контрольной группы.

сматриваемых групп преобладали заболевания сердца и сосудов – у 21 (48,4% случаев) и 15 (62,5% случаев) пациентов основной и контрольной групп соответственно ($p=0,686$), заболевания органов пищеварительной системы – у 6 (19,4%) и 4 (16,7%) беременных соответственно ($p=0,798$), органов зрения – 6 (19,4% случаев) и 7 (29,2% случаев) женщин соответственно ($p=0,396$). Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты исследуемых групп по частоте встречаемости экстрагенитальной патологии сопоставимы.

У всех беременных основной группы по данным бактериоскопического исследования мазков из влагалища был отмечен биоценоз, соответствующий третьей и четвертой степеням чистоты влагалища. В 29 (93,6%) случаях указанные беременные предъявляли жалобы

По результатам гинекологического осмотра и микроскопического исследования мазков из цервикального канала у 15 беременных (48% случаев) основной группы диагностирован цервицит, у 5 женщин (16% случаев) – кольпит, у 11 пациентов (36% случаев) сочетание воспаления слизистой влагалища и шейки матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные о содержании вЧ-СРБ в сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 4.

Как следует из представленных в таблице 4 данных, у пациентов, беременность которых осложнилась воспалительными процессами нижнего отдела половых путей, и обусловленных микроорганизмами, способ-

Таблица 4. Содержание вЧ-СРБ в сыворотке крови обследованных пациентов, мг/л, Ме (25%; 75%)

Срок	Основная группа (n=31)	Контрольная группа (n=24)	p
18-20 недель	5,73 (2,12; 8,03)	3,01 (2,01; 3,39)	0,00055
28-32 недели	6,75 (4,22; 8,55)	2,99 (1,99; 3,32)	0,00007
36-37 недель	6,74 (4,57; 8,17)	2,65 (1,98; 2,00)	0,00004

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентами контрольной группы (Критерий Вилкоксона).

ными формировать биопленку, медианное значение концентрации СРБ в сыворотке крови составило 6,41 (3,64; 8,25) мг/л, что статистически значимо выше соответствующего показателя в контрольной группе (2,88 (1,99; 3,24) мг/л, $p < 0,05$). Этот факт подчеркивает наличие выраженного процесса воспалительного повреждения тканей у пациентов основной группы.

При этом в сроке гестации 18-20 недель содержание вч-СРБ у беременных основной группы составило 5,73 (2,12; 8,03) мг/л у женщин основной группы и 3,01 (2,01; 3,39) мг/л у пациентов контрольной группы ($p = 0,00055$), в сроке 28-32 недели беременности - 6,75 (4,22; 8,55) мг/л и (2,99 (1,99; 3,32) мг/л соответственно ($p = 0,00007$), в сроке 36-37 недель - 6,74 (4,57; 8,17) мг/л и 2,65 (1,98; 2,00) мг/л и соответственно ($p = 0,00004$).

Данные о концентрации вч-СРБ в сыворотке крови пациентов основной группы в зависимости от локализации воспалительного процесса представлены в таблице 5.

После анализа представленных данных можно сделать вывод, что локализация воспалительного процесса в нижних отделах половых путей статистически значимо не влияет на содержание вч-СРБ, то есть интенсивность воспаления, по-видимому, не зависит от распространенности процесса.

Таким образом, у пациентов с воспалительными процессами половых путей на протяжении беременности отмечается повышение в сыворотке крови концентрации вч-СРБ, при этом его уровень статистически значимо не изменяется в течение всей гестации, что можно использовать как прогностический фактор при определении высокого риска перинатальных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови беременных с воспалительными процессами половых органов и наличием микроорганизмов, обладающих потенциальностью к биопленкообразованию, на протяжении всей беременности повышена концентрация высокочувствительного С-реактивного белка, что может являться фактором риска развития плацентарных, плодовых и интранатальных осложнений.

2. Концентрация вч-СРБ статистически значимо не зависит от локализации воспалительного процесса половых путей, что с учетом значимости указанной патологии в деле профилактики перинатальных осложнений делает определение данного показателя в сыворотке крови беременных исключительно удобным в качестве подкрепляющего критерия детекции микроорганизмов, обладающих способностью к образованию биопленок.

3. Высокая частота рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у беременных с воспалительными заболеваниями половых путей и обусловленными микроорганизмами, способными к образованию биопленок, диктует необходимость дифференцированного подхода к тактике лечения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прогностические факторы нарушения физиологического течения беременности у женщин в период первого, второго и третьего триместров беременности / А.Л. Ульянич [и др.] // Научные исследования и разработки молодых ученых. - 2016. - №13. - С. 20-24.
2. Preconception Low-Dose Aspirin Restores Diminished Pregnancy and Live Birth Rates in Women With Low-Grade Inflammation: A Secondary Analysis of a Randomized Trial / L.A. Sjaarda [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2017. - Vol. 102, №5. - P. 1495-1504.
3. Kumari, R. The prevalence of elevated high-sensitivity C-reactive protein in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus / R. Kumari, H. Singh // J Family Med Prim Care. - 2017. - Vol. 6, №2. - P. 259-264.
4. Elevated maternal soluble Gp130 and IL-6 levels and reduced Gp130 and SOCS-3 expressions in women complicated with preeclampsia / Y. Wang [et al.] // Hypertension. - 2011. - Vol. 57, №2. - P. 336-342.
5. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction / A. E. Kara [et al.] // Eur Cytokine Netw. - 2019. - Vol. 30, №1. - P. 29-33.
6. High sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) remains highly stable in long-term archived human serum / A. P. Doumatey [et al.] // Clin Biochem. - 2014. - Vol. 47, №4-5. P. 315-318.
7. Клинико-лабораторное обоснование и преимущества локальной антимикробной терапии у беременных и родильниц с инфекционно-воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки / М.Е. Шляпников [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2013. - №3. - С. 90-94.
8. Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis / B. Ramos Bde [et al.] // Am J Reprod Immunol. - 2015. - Vol. 73, №5. P. 383-389.
9. Mendling, W. Vaginal Microbiota / W. Mendling // Adv Exp Med Biol. - 2016. - Vol. 902. - P. 83-93.
10. The enhancement of biofilm formation in Group B streptococcal isolates at vaginal pH / Y. R. Ho [et al.] // Med Microbiol Immunol. - 2013. - Vol. 202, №2. - P. 105-115.
11. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта женщин // А. В. Мясникова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18, №4. - С. 21-24.

Таблица 5. Содержание вч-СРБ в сыворотке крови пациентов основной группы в зависимости от локализации воспалительного процесса, мг/л, Ме (25%; 75%)

Локализация	Концентрация вч-СРБ	p
Кольпит (n=15)	6,69 (4,57; 8,13)	0,272
Цервицит (n=5)	6,39 (2,35; 7,30)	0,496
Кольпит+цервицит (n=11)	6,21 (4,14; 8,36)	0,650

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы (Критерий Вилкоксона)